



(19)

(11) Publication number: **5**

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN(21) Application number: **51078780**(51) Intl. Cl.: **C07D239/82**(22) Application date: **01.07.76**

(30) Priority:	(71) Applicant: SUMITOMO CHEM CC
(43) Date of application publication: 18.01.78	(72) Inventor: YAMAMOTO MICHIO KOSHIBA MASAO YAMAMOTO HISAO
(84) Designated contracting states:	(74) Representative:

(54) PREPARATION OF 3,4-DIHYDRO-2 (1H) QUINAZOLINE DERIVATIVES

(57) Abstract:

PURPOSE: To prepare the title compounds, useful as antiphlogistics, blood-sugar lowering action, etc., by the reaction of novel quinazolium salts, obtained by reacting 2(1H)-quinazoline derivatives with an alkylating agent, with water or an alcohol.

COPYRIGHT: (C)1978,JPO&Japio

BEST AVAILABLE COPY

⑨日本国特許庁

⑪特許出願公開

公開特許公報

昭53—5180

⑤Int. Cl. ² C 07 D 239/82 // A 61 K 31/505	識別記号 A B E A D P A E B A E M	⑥日本分類 16 E 464 30 G 133.42 30 H 22 30 H 73 30 H 44 30 H 621	庁内整理番号 7138—44 6617—44 5727—44 5727—44 5727—44 5727—44	④公開 昭和53年(1978)1月18日 発明の数 2 審査請求 未請求
---	--	---	--	--

(全 5 頁)

⑤3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノン
誘導体の製造法

①特 願 昭51—78780

②出 願 昭51(1976)7月1日

⑦発 明 者 山本道博

西宮市高木東町16番40—309

同 小柴正雄

西宮市両度町4番1—105

⑦発 明 者 山本久夫

神戸市東灘区森北町6丁目4番
53号

⑦出 願 人 住友化学工業株式会社

大阪市東区北浜5丁目15番地

⑦代 理 人 弁理士 木村勝哉 外1名

明 細 書

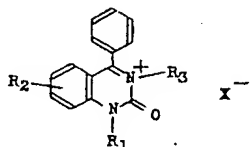
1. 発明の名称

3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノン

誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



〔式中、 R_1 は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_3 は低級アルキル基を、 X はヨウ素または臭素原子を意味する。〕

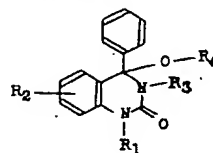
であらわされるキナゾリニウム塩と、一般式



〔式中、 R_4 は水素原子または低級アルキル

基を意味する。〕

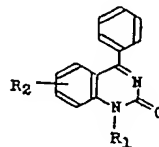
であらわされる水またはアルコールとを反応させることを特徴とする一般式



〔式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前記と同じ意味を有する。〕

であらわされる3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノン誘導体の製造法。

(2) 一般式



〔式中、 R_1 は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アセチル基、低級アルキル基また

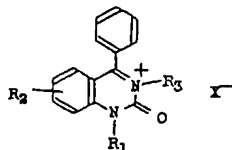
は低級アルコキシ基を意味する。)

であらわされる 2 (/ H) - キナゾリノン誘導体と、一般式



(式中、 R_3 は低級アルキル基を、 X はヨウ素または臭素原子を意味する。)

であらわされるアルキル化剤とを反応させて一般式



(式中、 R_1 , R_2 , R_3 および X は前記と同じ意味を有する。)

であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式

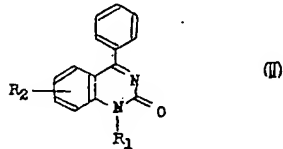


(式中、 R_4 は水素原子または低級アルキル基を意味する。)

であらわされる水またはアルコールとを反応

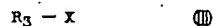
アセチル基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_3 は低級アルキル基を、 R_4 は水素原子または低級アルキル基を意味する。)であらわされる 3, 4-ジヒドロ-2 (/ H) - キナゾリノン誘導体の新規な製造法に関するものである。

即ち、本発明は一般式(II)



(式中、 R_1 および R_2 は前記と同じ意味を有する。)

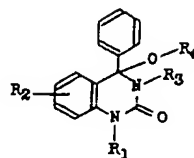
であらわされる 2 (/ H) - キナゾリノン誘導体と、一般式(III)



(式中、 R_3 は前記と同じ意味を有し、 X はヨウ素または臭素原子を意味する。)

であらわされるアルキル化剤とを反応させて、一般式(IV)

させることを特徴とする一般式



(式中、 R_1 , R_2 , R_3 および R_4 は前記と同じ意味を有する。)

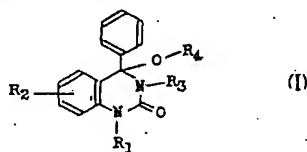
であらわされる 3, 4-ジヒドロ-2 (/ H)

- キナゾリノン誘導体の製造法

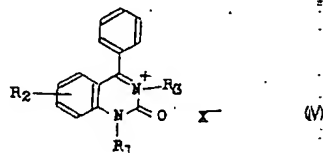
3. 発明の詳細な説明

本発明は 3, 4-ジヒドロ-2 (/ H) - キナゾリノン誘導体の製造法に関する。

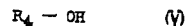
さらに詳しく言えば、本発明は一般式(I)



(式中、 R_1 は低級アルキル基、低級ハロアルキル基または低級シクロアルキルアルキル基を、 R_2 は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、



であらわされるキナゾリニウム塩とし、次いでこれと一般式(V)



であらわされる水またはアルコールとを反応させて前記一般式(I)の 3, 4-ジヒドロ-2 (/ H) - キナゾリノン誘導体を製造する方法である。

本発明の方法によって得られる一般式(I)の 3, 4-ジヒドロ-2 (/ H) - キナゾリノン誘導体は、抗炎症作用、血糖低下作用、ヒスタミン H_2 受容体拮抗作用または抗トリコモナス作用等の薬理作用を有し、医薬として有用である。また、前記一般式(IV)のキナゾリニウム塩は文献未記載の新規化合物であって、種々のキナゾリノン誘導体の合成中間体として有用な化合物であ

3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-メトキシ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-

淨して乾燥すると、暗赤色の1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩1.9gが得られた。融点191°C(分解)

実施例2

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン3.1gにヨウ化エチル20mlを加えて16時間還流した。析出晶を熱ろ過しヨウ化エチルで洗淨して乾燥すると、1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩1.73gが得られた。融点246.5°C(分解)

実施例3

1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩0.1gに水10mlを加え、50~60°Cで30分

1-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-アセチル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-プロポキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン

以下に実施例を挙げて本発明の方法をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにのみ限定されない。

実施例1

1-シクロプロピルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2(1H)-キナゾリノン2.2gにヨウ化メチル20mlを加えて17時間還流した。析出晶をろ取し、エーテルで洗

間攪拌すると無色沈殿が生じた。冷却後これをろ取し、水洗して乾燥すると、定量的に1-シクロプロピルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。酢酸エチルから再結晶すると融点205°C(分解)の無色針状晶となった。

実施例4

1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩0.5gに水10mlおよび濃アンモニア水1mlを加えて70~80°Cで加熱した。冷却後無色沈殿をろ取し、水洗して乾燥すると、1-シクロプロピルメチル-3-エチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノンが得られた。これをクロロホルム-イソプロピルエーテルから再結晶すると、融点231°C(分解)の無色針状晶となった。

実施例 5

ノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-フェニル-6-クロロ-1, 2-ジヒドロ-2-オキソキナゾリニウムヨウ素塩 0.2 g に炭酸ソーダ 0.2 g、水 5 ml およびメタノール 10 ml を加えて 10 分間還流後反応液を減圧留去し、残さにクロロホルムを加えて溶解し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥して減圧下に留去した。

さらに得られた残さをメタノールに加温溶解して再び溶媒を減圧留去すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-メトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノンが得られた。

実施例 6

ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2 (1H)-キナゾリノン 0.93 g をジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、ヨウ化メチル 5 g を加えて 100°C で 13

実施例 8

ノシクロプロビルメチル-4-フェニル-6-クロロ-2 (1H)-キナゾリノン 0.5 g をジメチルホルムアミド 15 ml に溶解し、臭化エチル 5 g を加えて、100°C で 13 時間撹拌した。冷却後氷水に注入してクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を水洗後芒硝で乾燥し、溶媒を減圧濃縮した。残さにメタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-エチル-4-メトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン 0.12 g が得られた。

実施例 9

ノメチル-4-フェニル-6-アセチル-2 (1H)-キナゾリノン 2 g をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し、ヨウ化メチル 5 g を加えて室温で 2 時間撹拌した。氷水注

時間加熱撹拌した。次いで氷水中に注入し、析出沈殿をろ取してエーテルで洗浄後酢酸エチルから再結晶すると、無色針状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン 0.73 g が得られた。融点 205°C (分解)

実施例 7

実施例 6 により得られたノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-ヒドロキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノン 0.5 g をエタノール 10 ml に加温溶解した後、エタノールを減圧留去すると淡褐色油状物が得られた。これにイソプロピルエーテルを加えて結晶化すると無色針状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノンが得られた。融点 100.5~101.5°C。

入後クロロホルムで抽出し、水洗して芒硝で乾燥後溶媒を減圧留去した。残さにエタノールを加えて加温溶解後再び溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムに吸着させ、クロロホルムで溶出して分離精製すると、淡黄色油状のノシクロプロビルメチル-3-メチル-4-エトキシ-4-フェニル-6-アセチル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H)-キナゾリノンが得られた。